

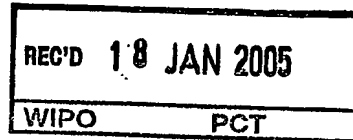


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO

EPO4/10644



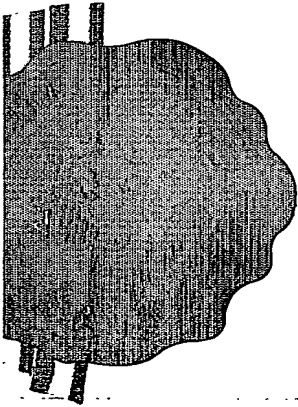
Oficina Española
de Patentes y Marcas



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302275, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 2 de Octubre de 2003.

Madrid, 22 de Septiembre de 2004



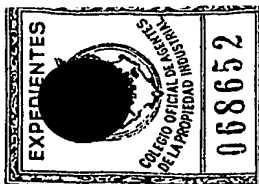
El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



- 2 OCT. 2003

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

2200502275

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

03 OCT -2 11:16

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

218

MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

TIPO DE SOLICITUD:

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

MODALIDAD

☐ SOLICITUD PROVISIONAL

N.º SOLICITUD

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

FECHA SOLICITUD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

Almirall Prodesfarma, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD
ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS
ES

DN/CIF
A58869389

CNAE

PYME

DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151

LOCALIDAD Barcelona

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

INVENTORES:

APELLIDOS

1- VIDAL JUAN

2- ESTEVE TRIAS

NOMBRE

BERNAT
CRISTINA

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA
ESPAÑOLA

CÓDIGO

ES
ES

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

TÍTULO DE LA INVENCION:

NUOVOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2-AMINA

EFFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES ☐

AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

IGNACIO DÍEZ DE RIVERA ELZABURU (891(5)) Colegiado número 585

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 29

N.º DE REIVINDICACIONES: 16

DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:

LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:

RESUMEN

DOCUMENTO DE PRIORIDAD

TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

IGNACIO DÍEZ DE RIVERA ELZABURU
por mi compañero

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; en el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.

SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200302275

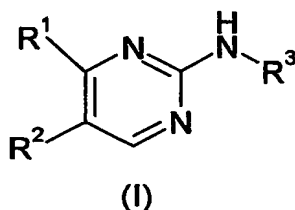
FECHA DE PRESENTACIÓN

- 2 OCT. 2003

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de pirimidin-2-amina. Se trata de nuevos antagonistas potentes y selectivos de receptores de adenosina A_{2b} que tienen la fórmula general (I)



procesos para su preparación; composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21)

NÚMERO DE SOLICITUD

200302275

(22)

FECHA DE PRESENTACIÓN

02.10.2003

(62)

PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(31)

NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32)

FECHA

(33)

PAÍS

(71)

SOLICITANTE (S)

Almirall Prodesfarma, S.A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151, NACIONALIDAD
Barcelona 08022, España

española

(72)

INVENTOR (ES)

BERNAT VIDAL JUAN y CRISTINA ESTEVE TRIAS

(51)

Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54)

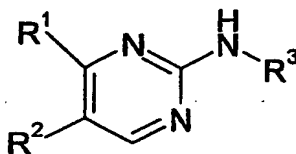
TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2-AMINA"

(57)

RESUMEN

Nuevos derivados de pirimidin-2-amina. Se trata de nuevos antagonistas potentes y selectivos de receptores de adenosina A_{2b} que tienen la fórmula general (I)



(I)

procesos para su preparación; composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2-AMINA

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} . Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorar mediante el antagonismo del receptor de adenosina A_{2B} , tales como asma, enfermedades alérgicas, inflamación, aterosclerosis, hipertensión, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes.

La adenosina regula diversas funciones fisiológicas mediante receptores de membrana celular específicos, que son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G. Se han identificado y clasificado cuatro receptores de adenosina distintos: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 .

El subtipo de receptor de adenosina A_{2B} (véase Feoktistov, I., Biaggioni, I. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) se ha identificado en una variedad de tejidos humanos y murinos y está implicado en la regulación del tono vascular, crecimiento del músculo liso, angiogénesis, producción de glucosa hepática, movimientos intestinales, secreción intestinal y desgranulación de mastocitos.

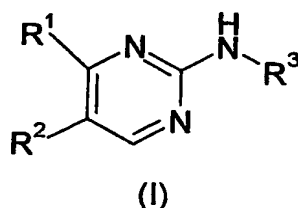
A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la activación del receptor de adenosina, se han descrito recientemente diversos antagonistas del receptor A_{2B} para el tratamiento o prevención de asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular y/o diabetes mellitus. Véanse por ejemplo los documentos WO03/063800, WO03/042214, WO 03/035639, WO02/42298, EP 1283056, WO 01/16134, WO 01/02400, WO01/60350 o WO 00/73307.

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de pirimidin-2-amina son nuevos y potentes antagonistas selectivos del receptor de adenosina A_{2B} y

pueden por tanto utilizarse en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

5 Son objetivos adicionales de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejorar mediante el antagonismo del receptor de adenosina A_{2B}; y procedimientos de tratamiento
10 de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante el antagonismo del receptor de adenosina A_{2B} que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto necesitado de tratamiento.

15 Por tanto, la presente invención se dirige a nuevos derivados de pirimidin-2-amina de fórmula (I)



en la que

20

R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado
25 opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
30 unidos forman un grupo cíclico;

R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

10

R^3 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

20

o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el compuesto no es uno de N-{5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il}-1H-indazol-3-amina, N-{5-(1H-imidazol-1-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il}-1H-indazol-3-amina, N-[4-(2-clorofenil)-5-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-il]-1H-indazol-3-amina y N-[4-(2,4-diclorofenil)-5-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-il]-1H-indazol-3-amina.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión alquilo inferior comprende radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-

etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y isohexilo.

5 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión alcoxi inferior comprende radicales que contienen oxi lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

15 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión alquiltio inferior comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxipropiltio.

25 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión grupo cíclico comprende, a menos que se especifique otra cosa, radicales carbocíclicos y heterocíclicos. Los radicales cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los radicales carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo radicales cicloalquilo. Los radicales heterocíclicos incluyen también radicales heteroarilo.

30

35 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión grupo aromático comprende típicamente un sistema aromático anillos de 5 a 14 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cuando no están presentes heteroátomos, el radical se denomina radical arilo, y cuando al menos está

presente un heteroátomo se denomina radical heteroarilo. El radical aromático puede ser monocíclico o policíclico, tal como fenilo o naftilo. Cuando un radical o resto aromático porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

5

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión radical arilo comprende típicamente un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. Se prefiere fenilo. Cuando un radical arilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

10

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión radical heteroarilo comprende típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo simple o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

15

Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolino, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolinilo, pteridinilo y pirazolilo. Se prefieren los radicales piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

20

25

Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

30

Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, con lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o

35

ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferentes.

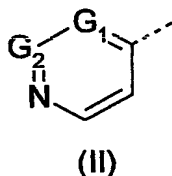
5 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión átomo de halógeno comprende átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

10 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable comprende sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos,
15 por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por
20 ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X^-) con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales,
25 tales como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato, y *p*-toluenosulfonato. Preferiblemente X^- es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, ioduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato,
30 oxalato, succinato y trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

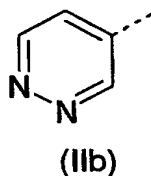
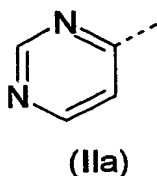
Como se utiliza en la presente memoria, se forma un *N*-óxido a partir de aminas o imidas básicas terciarias presentes en la molécula utilizando un
35 agente de oxidación conveniente.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos en que R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (II):



en la que G_1 y G_2 representan independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo CR' , estando el grupo heteroarilo de fórmula (II) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-SH$, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

20 Son compuestos preferidos adicionales de la invención aquellos en que R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (IIa) o un grupo de fórmula (IIb):



25 estando opcionalmente sustituidos los grupos de fórmula (IIa) y (IIb) con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-SH$, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R'''

30

independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico. Más preferiblemente R² representa un grupo seleccionado de pirimidin-4-ilo, 2-metiltio-pirimidin-4-ilo y piridazin-4-ilo.

5

Se prefieren también compuestos en los que R³ representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que comprende un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno o un grupo heteroarilo de cinco miembros monocíclico que no contiene nitrógeno en la estructura de anillo, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

20

Típicamente, R³ se selecciona del grupo constituido por piridina, pirimidina, piridazina, quinolina, piridin-2(1*H*)-ona, furano y tiofeno, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico. Más preferiblemente R³ representa un grupo seleccionado de piridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo y piridazin-4-ilo.

25

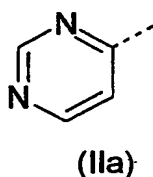
30

Lo más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y

35

piridin-4-ilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado
5 opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
10 unidos forman un grupo cíclico. Más preferiblemente R¹ representa un grupo seleccionado de furan-2-ilo, tiofen-2-ilo y 3-fluorofenilo.

Típicamente, R² representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (IIa):



estando opcionalmente sustituido el grupo heteroarilo de fórmula (IIa) con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico, y representando R³ un grupo piridino
20 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o
25
30

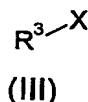
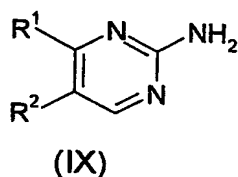
un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R''
junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

- 5 Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:
- 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(2-furil)-N-piridin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - N-(6-fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(2-furil)-N-(4-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 10 N-piridin-3-il-4'-tien-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(3-fluorofenil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(3-fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 4'-(3-fluorofenil)-2-(metiltio)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
 - 15 4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-2-amina

Son de notable interés:

- 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 20 N-(6-fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- N-piridin-3-il-4'-tien-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-2-amina

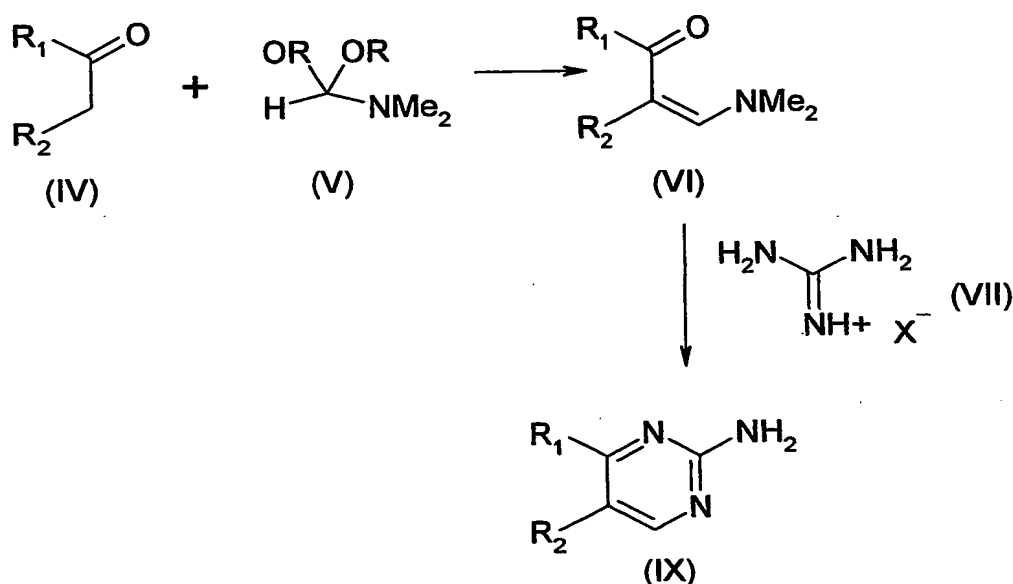
- 25 Según un rasgo adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) se preparan mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (IX), en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente en la presente invención, con un compuesto de fórmula (III) en la que R³ es como se define anteriormente y X es halógeno, preferiblemente bromo, yodo o cloro.



La reacción se lleva a cabo utilizando los procedimientos generales catalizados con paladio y/o cobre para la arilación de aminas (para referencias véanse Yin, J. et al. *Org. Lett.* **2002**, 4(20), 3481 y Buchwald S. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421).

5

Los compuestos intermedios de fórmula (IX) pueden prepararse mediante reacción de un derivado etanona (IV) correspondiente en una secuencia de dos etapas.



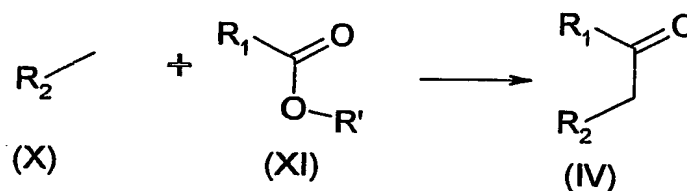
10

En primer lugar, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar en dialquilacetal de dimetilformamida no diluida de fórmula (V) (preferiblemente dimetilacetal) a temperatura ambiente. Después, el correspondiente derivado dimetilaminopropenona de fórmula (VI) reacciona con guanidina en forma de una sal (VII), por ejemplo hidrohaluro o carbonato, en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente aprótico polar tal como *N,N*-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como carbonato de potasio y a una temperatura de 15°C a 110°C, proporcionando el compuesto de fórmula (IX).

20

Los compuestos intermedios de fórmula (IV) pueden prepararse mediante reacción de un anillo heteroaromático sustituido con metilo (X) con un éster de

ácido carboxílico aromático o heteroaromático (preferiblemente éster metílico o etílico) (XI) como se muestra en el siguiente esquema:



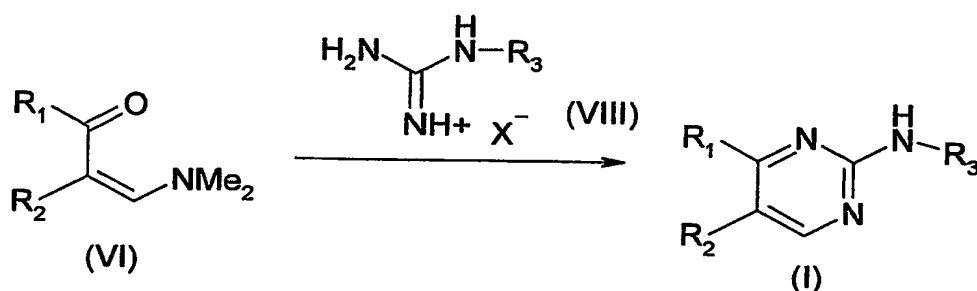
5

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente en un disolvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio y a una temperatura entre -70°C y 50°C para dar el compuesto de fórmula (IV).

10

De modo alternativo, los compuestos de formula general (I) pueden obtenerse por condensación de los correspondientes derivados de dimetilamino propenona de formula (VI) con guanidinas sustituidas de fórmula general (VII) siguiendo el esquema:

15



Las guanidinas de fórmula general (VIII) se preparan usando procedimientos conocidos *per se* (por ejemplo Barber, C.G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 181-184).

20

Cuando los grupos R¹ a R³ son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procesos descritos anteriormente en la presente

memoria o son incompatibles con los citados procesos, pueden llevarse a cabo fácilmente procesos alternativos utilizando procedimientos de química orgánica sintética para, por ejemplo, proteger los grupos funcionales y finalmente eliminar los grupos protectores.

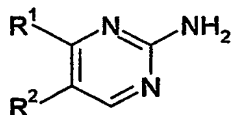
5

Los derivados de pirimidin-2-amina de fórmula (I) pueden convertirse mediante procedimientos conocidos *per se* en sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácidos obtenibles mediante tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico. Además, los derivados de pirimidin-2-amina de fórmula (I) en la que existe la presencia de un grupo ácido pueden convertirse en sales farmacológicamente aceptables mediante reacción con un hidróxido de metal alcalino o una base orgánica tal como hidróxido de sodio o potasio. Las sales de adición de ácido o base así formadas pueden intercambiarse con contraiones farmacéuticamente aceptables adecuados utilizando procesos conocidos *per se*.

10

15

Según otro aspecto la presente invención comprende compuestos de fórmula (IX) como intermedios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).



20

(IX)

En los compuestos de formula (IX) los restos R¹ y R² tienen el mismo significado que se definió para los compuestos de formula (I) con la condición de que los compuestos de formula (IX) no incluyen el compuesto 4-(4-fluorofenil)-5-piridin-4-ilpirimidin-2-amina.

25

Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 1

30

Se adquirieron células CHO-K1 que expresan receptores A1 recombinantes en Euroscreen (Bélgica). Para la preparación de membrana, se recogieron células de las placas de cultivo de tejido utilizando un rascador

celular, se resuspendieron en 10-15 ml de tampón de homogeneización (Tris-HCl 15 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 40.000 g durante 25 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en el mismo tampón y se centrifugó de nuevo durante 25 minutos. Finalmente, el sedimento se resuspendió en 500 μ l de tampón de almacenamiento (Tris-HCl 7,5 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM), donde se determinó el contenido total de proteína.

Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 15 μ g de preparaciones de membrana A1, [3H]-DPCPX 2 nM (Amersham) como radioligando y 10 μ M de ligando DPCPX no marcado, en un volumen total de 100 μ l de tampón (Hepes 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 1 hora a 25°C. Las muestras se filtraron y se lavaron 4 veces con 250 μ l de tampón (Hepes 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM) utilizando placas (Millipore MAFCN0B50) preincubadas durante 15 minutos en 250 μ l del mismo tampón. Las muestras se contaron utilizando 30 μ l de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. Se ensayó la unión no específica utilizando M R-PIA 10 μ M.

Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 2A

Se prepararon membranas a partir de células Hela transfectadas de forma estable con el receptor A_{2A} humano recombinante. Para la preparación de membrana, se recogieron las células de placas de cultivo de tejido utilizando un rascador celular, se resuspendieron en 10-15 ml de tampón de homogeneización (Tris-HCl 5 mM, EDTA 2 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 1.000 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó después y se centrifugó a 50.000 g durante 1 hora a 4°C. Finalmente, el sedimento se resuspendió en 100-500 μ l de tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM pH 7,4), donde se determinó el contenido de proteína total.

Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 5 μ g de membranas A_{2A} , [3H]-ZM241385 (Tocris) 3 nM como radioligando y 50 μ M de

as ligando ZM241385 no marcado, en un volumen total de 100 µl de tampón (TrisHCl 50 µM pH 7,4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 30 minutos a 25°C. Las muestras se filtraron después y se lavaron 4 veces con 250 µl de tampón (TrisHCl 50 µM pH 7,4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM) utilizando placas (Millipore MAFCN0B50) preincubadas durante 15 minutos en 250 µl del mismo tampón. Se contaron las muestras utilizando 30 µl de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. La unión no específica se ensayó utilizando NECA 50 µM.

10 Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 2B

Se adquirieron membranas derivadas de células HEK293 transfectadas con A2B humano recombinante de Receptor Biology. Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 18 µl de membranas A2B, [³H]-DPCPX (Amersham) 35 nM como radioligando y 400 µM de ligando DPCPX no marcado, en un volumen total de 100 µl de tampón (Tris-HCl 50 mM pH 6,5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, benzamidina 0,1 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 30 minutos a 25°C. Las muestras se filtraron 4 veces con 250 µl de tampón (Tris-HCl 50 mM pH 6,5) utilizando placas GF/C (Whatman) preincubados durante 15 minutos en 250 µl del mismo tampón. Las muestras se contaron utilizando 30 µl de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. La unión no específica se ensayó utilizando NECA 400 µM.

25 Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 3

Se prepararon membranas a partir de células Hela transfectadas de forma estable con el receptor A₃ humano recombinante. Para la preparación de membrana, se recogieron células de placas de cultivo de tejidos utilizando un rascador celular, se resuspendieron en 10-15 ml de tampón de homogeneización (Tris-HCl 5 mM, EDTA 2 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 1.000 g. durante 10 minutos a 4°C. Después, el sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 50.000 g durante 1 hora a 4°C. Finalmente, el

sedimento se resuspendió en 100-500 μ l de tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM pH 7,4), donde se determinó el contenido total de proteína.

Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 100 μ g de
5 membranas A₃, [³H]-NECA (Amersham) 30 nM como radioligando y 50 μ M de
ligando NECA no marcado, en un volumen total de 100 μ l de tampón (Tris-HCl
50 mM pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa)
durante 3 horas a 25°C. Se filtraron las muestras 4 veces con 250 μ l de tampón
10 (Tris-HCl 50 mM pH 7,4) utilizando placas (Millipore MAFBN0B50)
preincubadas durante 15 minutos en 250 μ l del mismo tampón. Las muestras
se contaron utilizando 30 μ l de LSC Universal (ICN) en un contador Wallac
1450 Microbeta. La unión no específica se ensayó utilizando R-PIA 100 μ M.

Ensayo de AMPc celular funcional del subtipo de receptor de adenosina 2B.

15 El ensayo se llevó a cabo utilizando CHO-K1 transfectadas con
receptor A_{2B} humano recombinante y un kit comercial de EIA (Amersham,
RPN225). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 10.000
células/pocillo. Después de 24 horas, las placas se dispusieron en hielo
20 durante 5 minutos, se eliminó el medio y todos los pocillos se aclararon dos
veces con 100 μ l de medio de incubación (Hepes 25 mM, DMEM-F12).
Después de lavar, se añadieron Rolipram (30 μ M) y antagonistas en 100 μ l de
medio de incubación, y las placas se incubaron durante 15 minutos a 37°C. Se
añadió después NECA para alcanzar una concentración final de 10 μ M, y las
25 placas se incubaron durante otros 15 minutos a 37°C. Después de la
incubación, el medio se eliminó de todos los pocillos, se añadieron 200 μ l de
tampón de lisis (reactivo 1B de Amersham RPN225), y las placas se incubaron
10 minutos a temperatura ambiente con agitación ligera. Después de la lisis, se
transfirieron 100 μ l del lisado a una placa pretratada con anticuerpo anti-conejo,
30 se añadieron 100 μ l de suero anti-AMPc de conejo a los pocillos y las placas se
incubaron durante 2 horas a 4°C. Se añadió después AMPc acoplado a
peroxidasa, y las placas se incubaron durante 1 hora a 4°C. Las placas se
lavarón después 4 veces con 100 μ l de tampón (tampón de lavado, Amersham
RPN225). Después del lavado, se añadieron 150 μ l de sustrato de peroxidasa
35 a los pocillos y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente.

Finalmente, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 M para detener la reacción y se midió la DO a 450-495 nm.

- La K_i funcional se calculó usando la siguiente fórmula:
- 5 $K_i = [IC_{50} / (1 + [C]/K_d)]$ según Cheng Y. C. And Prusoff W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108, en la que IC_{50} es la IC_{50} del compuesto testado, $[C]$ es la concentración total NECA y K_d es la EC_{50} para NECA.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

10

TABLA 1

Ejemplo	Unión de A_1 humano K_i (nM)	Unión de A_{2A} humano K_i (nM)	Ensayo de AMPc de A_{2B} humano K_i^* (nM)	Unión de A_3 humano K_i (nM)
1	14% a 1 µM	2537	17	1096
2	5% a 1 µM	14% a 1 µM	55	4315
4	30% a 1 µM	21% a 1 µM	100	1692
6	31% a 1 µM	620	12	310
11	23% a 1 µM	17% a 1 µM	70	407

K_i^* funcional

- 15 Puede observarse en la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores del subtipo de receptor de adenosina A_{2B} y muy selectivos frente a los demás subtipos de receptor de adenosina. Los derivados de pirimidin-2-amina preferidos de la invención poseen un valor de K_i funcional para la inhibición de A_{2B} (determinado como se define anteriormente) menor
- 20 de 100 nM, preferiblemente menor de 60 nM, y lo más preferiblemente menor de 20 nM.

Los derivados de pirimidin-2-amina de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de

mejora mediante tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina A_{2B}. Dichas enfermedades son, por ejemplo, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, inflamación, lesión por reperusión, isquemia de miocardio, aterosclerosis, hipertensión, retinopatía, diabetes mellitus, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal y/o enfermedades autoinmunes. Son ejemplos de enfermedades autoinmunes que pueden tratarse o prevenirse utilizando los compuestos de la invención, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Crohn, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus insulín dependiente, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, glomerulonefritis postestreptocócica, psoriasis, artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjogren, infertilidad espontánea y lupus sistémico eritematoso.

En consecuencia, los derivados de pirimidin-2-amina de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo pueden utilizarse en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de derivado de pirimidin-2-amina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo al menos un derivado de pirimidin-2-amina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si ha de realizarse más dilución antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones

de esta invención son conocidos *per se*, y los excipientes reales utilizados dependen entre otras cosas del procedimiento de administración pretendido de las composiciones.

5 Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones
10 líquidas tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

20 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa, para formar un jarabe. Las suspensiones pueden
25 comprender un compuesto insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

30 Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden estar liofilizadas o no y que pueden disolverse en medio acuoso exento de pirógeno u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

5 Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustra mediante los siguientes ejemplos (1 a 11) incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1-6), que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores, se utilizaron un
15 espectrómetro de masas Micromass ZMD que utilizaba ionización de EE y un detector de fila de diodos Waters 996. La fase móvil era ácido fórmico (0,46 ml), amoniaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoniaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente de 0% a 95% de B en 20 min, y después 4 min. con 95% de B. El tiempo de
20 reequilibrado entre inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 μl . Los cromatogramas de fila de diodos se procesaron a 210 nm.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

25

PREPARACIÓN 1

4'-(2-Furil)-4,5'bipirimidin-2'-amina

Se calentó a 70°C una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-(2-furil)-2-pirimidin-4-ilprop-2-en-1-ona (1,54 g, 6,33 mmol), K_2CO_3 (5,24 g, 38 mmol) y
30 clorhidrato de guanidina (1,81 g, 19 mmol) en DMF (12 ml) durante 20 horas, y después se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó copiosamente con agua. El sólido se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título (920 mg, 61%).

p.f.: 221,5-221,8 °C

δ ^1H -RMN (DMSO- d_6): 9,17 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H).

ISE/EM m/e: 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$).

Tiempo de retención (min.): 7

5

3-(Dimetilamino)-1-(2-furil)-2-pirimidin-4-ilprop-2-en-1-ona

Se calentó a 100°C una suspensión de 1-(2-furil)-2-pirimidin-4-iletanona (1,59 g, 8,45 mmol) en dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (4,5 ml, 33,8 mmol) durante 2 horas. La mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite rojo (1,54 g, 75%).

15

δ ^1H -RMN (CDCl_3): 9,01 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 2,98 (s, 6H).

ISE/EM m/e: 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$)

1-(2-Furil)-2-pirimidin-4-iletanona

Se añadió gota a gota mediante una bomba de inyección (1 hora) una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1 M en hexanos, 20 ml) a una solución de 4-metilpirimidina (0,93 g, 9,9 mmol) y 2-furoato de etilo (1,54 g, 11 mmol) en THF anhidro (8 ml) a 0°C en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua y después se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,59 g, 85%).

25

ISE/EM m/e: 189 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$)

30

PREPARACIÓN 2

4'-Tiofen-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido marrón (80% global) a partir de 4-metilpirimidina y 2-tiofenocarboxilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

35

p.f.: 207-208 °C

δ ^1H -RMN (DMSO- d_6): 9,22 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 1H).

ISE/EM m/e: 256 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$).

5 Tiempo de retención (min.): 9

PREPARACIÓN 3

4'-(3-Fluorofenil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

10 Obtenida en forma de un sólido marrón (45% global) a partir de 4-metilpirimidina y 3-fluorobenzoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

p.f.: 202,6-203,9 °C

δ ^1H -RMN (DMSO- d_6): 9,09 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H).

15 ISE/EM m/e: 268 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_5$).

Tiempo de retención (min.): 9

PREPARACIÓN 4

4'-(2-Furil)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

20 Obtenida en forma de un sólido beige (51% global) a partir de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina y 2-furoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

ISE/EM m/e: 286 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$).

Tiempo de retención (min.): 6,8

25

PREPARACIÓN 5

4'-(3-Fluorofenil)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

30 Obtenida en forma de un sólido naranja (30% global) a partir de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina y 3-fluorobenzoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

p.f.: 158,7-159,7 °C

δ ^1H -RMN (DMSO- d_6): 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,34 (s, 3H).

ISE/EM m/e: 314 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{S}$).

35 Tiempo de retención (min.): 7

PREPARACIÓN 6

4-(2-Furil)-5-piridazin-4-ilpirimidin-2-amina

Obtenida en forma de un sólido naranja (10% global) a partir de 4-metilpiridazina y 2-furoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

p.f.: 195-196 °C

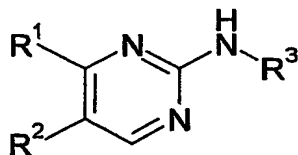
δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,22 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (m, 1H).

ISE/EM m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

Tiempo de retención (min.): 6,2

EJEMPLOS

TABLA 2



Ejemplo	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			

6			
7			
8			
9			
10			
11			

EJEMPLO 1

4'-(2-Furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

- 5 Se cargó un tubo Schlenk resellable secado en estufa con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (25,4 mg, 0,044 mmol), 3-bromopiridina (96,3 ml, 1 mmol), Cs_2CO_3 (456 mg, 1,4 mmol), 4'-(2-Furil)-4,5'bipirimidin-2'-amina (preparación 1) (263 mg, 1,1 mmol) y dioxano (5 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-relleno con argón, y se
- 10 añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (18,3 mg, 0,02 mmol). Después de tres nuevos ciclos de evacuación-relleno con argón, el tubo Schlenk se tapó y se dispuso en un baño de aceite a 100°C. Después de 20 h, la mezcla se enfrió, se añadieron 10 ml de agua y el sólido se recogió mediante filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo
- 15 (211 mg, 67%).

p.f.: 173,6-174,4 °C

δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,26 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (m, 1H).

ISE/EM m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

5 Tiempo de retención (min.): 8

Anal. Calc. para C₁₇H₁₂N₆O: C, 64,55; H, 3,82; N, 26,57; encontrado: C, 63,47; H, 3,78; N, 24,59.

EJEMPLO 2

10 (4'-(2-Furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se cargó un tubo Schenk resellable secado en estufa con CuI (18,5 mg, 0,1 mmol), 4'-(2-Furil)-4,5'bipirimidin-2'-amina (preparación 1) (100 mg, 0,42 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (0,065 ml, 0,5 mmol), K₂CO₃ (115 mg, 0,84 mmol) y dioxano (1 ml). Después de tres ciclos de evacuación-relleno con argón se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (0,024 ml, 0,194 mmol), el tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 18 horas. La suspensión resultante se permitió alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con dietiléter, el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (100 mg, 69%).

p.f.: 212,6-213,7 °C

25 δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,01 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).

ISE/EM m/e: 347 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O₂).

Tiempo de retención (min.): 12

30 EJEMPLO 3

(4'-(2-Furil)-N-piridin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 1 y 2-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

35 ISE/EM m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

Tiempo de retención (min.): 7

EJEMPLO 4

N-(6-Fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

5 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (33%) a partir del compuesto del título de la preparación 1 y 5-bromo-2-fluoropiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 335 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{11}FN_6O$).

Tiempo de retención (min.): 12

10

EJEMPLO 5

(4'-(2-Furil)-N-(4-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

15 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (27%) a partir del compuesto del título de la preparación 1 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

EJEMPLO 6

20 N-Piridin-3-il-4'-tiofen-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillento (13%) a partir del compuesto del título de la preparación 2 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ISE/EM m/e: 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6S$).

25

Tiempo de retención (min.): 8

EJEMPLO 7

4'-(3-Fluorofenil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

30 Obtenida en forma de un sólido amarillento (22%) a partir del compuesto de la preparación 3 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 345 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{13}FN_6$).

Tiempo de retención (min.): 9

35

EJEMPLO 8

4'-(3-Fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillento (20%) a partir del compuesto del título de la preparación 3 y 5-bromo-2-metoxipiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 375 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6O$).

Tiempo de retención (min.): 14

EJEMPLO 9

4'-(2-Furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillento (50%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y 5-bromo-2-metoxipiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 393 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{16}N_6O_2S$).

Tiempo de retención (min.): 16

EJEMPLO 10

4'-(3-Fluorofenil)-2-(metiltio)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillento (48%) a partir del compuesto del título de la preparación 5 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 393 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6S$).

Tiempo de retención (min.): 14

EJEMPLO 11

4-(2-Furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido blanquecino (15%) a partir del compuesto del título de la preparación 6 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ISE/EM m/e: 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

- 5 Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada una 100 mg de 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina (ingrediente activo) según la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silico coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

- 10 Se tamizaron los ingredientes anteriores a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y rellenaron 50.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

- 15 Se prepararon 50.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina (ingrediente activo) a partir de la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa atomizada	9,95 Kg
Carboximetilalmidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

20

Procedimiento

Se pasaron todos los polvos a través de una criba con una apertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos



- 29 -

y se comprimieron en comprimidos de 300 mg utilizando un disco de 9 mm y punzones de biselado plano.

3

5

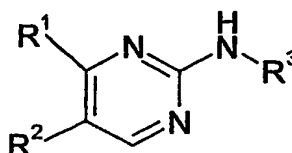
12

12

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



(I)

en la que

- 10 R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del
grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -
15 N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R'''
independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o
ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
unidos forman un grupo cíclico;

- 20 R² representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del
grupo de halógeno, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo,
oxo, alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o
ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'',
25 -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R'''
independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o
ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
unidos forman un grupo cíclico;

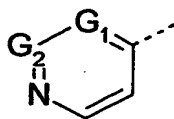
- 30 R³ representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del
grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido,

hidroxi, oxo, alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que el compuesto no es uno de *N*-{5-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il}-1*H*-indazol-3-amina, *N*-{5-(1*H*-imidazol-1-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il}-1*H*-indazol-3-amina, *N*-[4-(2-clorofenil)-5-(1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-3-amina y *N*-[4-(2,4-diclorofenil)-5-(1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-3-amina.

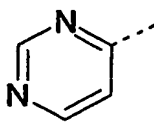
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (II):



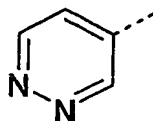
(II)

en la que G₁ y G₂ representan independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo CR', estando opcionalmente sustituido el grupo heteroarilo de fórmula (II) con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (IIa) o un grupo de fórmula (IIb):



(IIa)



(IIb)

estando opcionalmente sustituidos los grupos de fórmula (IIa) y (IIb) con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

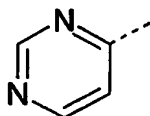
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que comprende un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno o un grupo heteroarilo de cinco miembros monocíclico que no contiene nitrógeno en la estructura de anillo, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxi, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 se selecciona del grupo constituido por piridina, pirimidina, piridazina, quinolina, piridin-2(1H)-ona, furano y tiofeno, todos los

cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado
5 opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
15 del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o
20 un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

25 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (IIa):



(IIa)

30 estando opcionalmente sustituido el grupo heteroarilo de fórmula (IIa) con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o

ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
5 unidos forman un grupo cíclico, y representando R_3 un grupo piridino opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-SH$, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-$
10 $NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

15 8. Un compuesto según la reivindicación 1 que es uno de

4'-(2-furil)-*N*-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4'-(2-furil)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4'-(2-furil)-*N*-piridin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

20 *N*-(6-fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4'-(2-furil)-*N*-(4-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

N-piridin-3-il-4'-tien-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4'-(3-fluorofenil)-*N*-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4'-(3-fluorofenil)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

25 4'-(2-furil)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4'-(3-fluorofenil)-2-(metiltio)-*N*-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-*N*-piridin-3-ilpirimidin-2'-amina

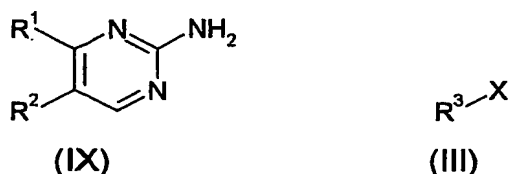
o una sal o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

9. Un proceso para producir un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula (IX), en la que R^1 y R^2 son como se definen

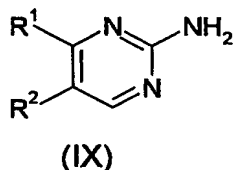
anteriormente en la presente memoria, se acopla con un compuesto de fórmula (III), en la que R^3 es como se define anteriormente en la presente memoria y X es halógeno, preferiblemente bromo, yodo o cloro

5 10.



10. Un compuesto (intermedio) de fórmula IX:

10



15 en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente memoria.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante el antagonismo de receptores de adenosina A_{2B} .

20

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

13. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejorar mediante el antagonismo de receptores de adenosina A_{2B} .

30

14. Uso según la reivindicación 13, en el que la afección patológica o enfermedad es asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas,

hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes.

B

A

N

R

Q

I

2



PCT/EP2004/010644



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.